

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-131062-

(43)Date of publication of application : 15.05.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/165
A61K 9/06
A61K 9/08
A61K 9/70
A61P 9/02

(21)Application number : 11-312241

(71)Applicant : YUUTOKU YAKUHIN KOGYO KK
TOJO KAKUJI

(22)Date of filing : 02.11.1999

(72)Inventor : TOMINAGA KENJI
TOJO KAKUJI

(54) PERCUTANEOUSLY APPLYING AGENT OF MIDODRINE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To realize a percutaneously applicable preparation of midodrine, capable of maintaining the concentration of the active form of midodrine in plasma for a long period of time and controlling the blood pressure suitable for the treatment of mainly essential hypotension and orthostatic hypotension.

SOLUTION: This percutaneously applicable preparation of midodrine is obtained by incorporating a polar solvent and an absorption-accelerating agent or further a basic substance for improving the percutaneous absorption property of midodrine extremely and capable of transporting the same into the blood.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of
rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-131062

(P2001-131062A)

(43)公開日 平成13年5月15日 (2001.5.15)

| (51)Int.Cl' | 識別記号 | F I | 7-73-1*(参考) |
|---------------|-------|---------------|-------------|
| A 61 K 31/165 | | A 61 K 31/165 | 4 C 0 7 6 |
| 9/06 | | 9/06 | 4 C 2 0 6 |
| 9/08 | | 9/08 | |
| 9/70 | 4 0 1 | 9/70 | 4 0 1 |
| A 61 P 9/02 | | A 61 P 9/02 | |

特許請求 未請求 請求項の数 6 OL (全 5 頁)

| | |
|--------------------------------|--|
| (21)出願番号 特願平11-312241 | (71)出願人 390000929 祐徳薬品工業株式会社 佐賀県鹿島市大字納富分2506番地1 |
| (22)出願日 平成11年11月2日 (1999.11.2) | (71)出願人 592185932 東條 角治 福岡県飯塚市幸袋781-304 (72)発明者 百永 健治 佐賀県鹿島市大字納富分2506番地1 祐徳 薬品工業株式会社内 (72)発明者 東條 角治 福岡県飯塚市幸袋781-304 |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ミドドリン経皮適用剤

(57)【要約】

【課題】ミドドリン活性体の血漿中濃度を長時間維持でき、主として本態性低血圧症及び起立性低血圧症の治療に適した血圧のコントロールが可能なミドドリンの経皮製剤化を実現すること。

【解決手段】基剤中に極性溶媒及び吸収促進剤あるいはさらに複数性物質を含有させることで、ミドドリンの経皮吸収性が著しく向上し、効率よく血中へ送達できる経皮適用剤を得ることができた。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ミドドリンを含有する経皮適用剤。

【請求項2】 その基剤が極性溶媒及び吸収促進剤あるいはさらに塩基性物質を含有することを特徴とする請求項1の経皮適用剤。

【請求項3】 極性溶媒が水、メタノール、エタノール、インプロパノール、アセトン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール及びグリセリンからなる群から選ばれる少なくとも1種類である請求項2の経皮適用剤。

【請求項4】 吸収促進剤が脂肪酸あるいはそのエステル類、アルコールあるいはそのエステル類又はエーテル類、ソルビタンエステル類、ソルビタンエーテル類、フェノールエーテル類、ヒマシ油あるいは硬化ヒマシ油、イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、アルキルメチルスルホキサイド、ビロリドン類、アザシクロアルカン類からなる群から選ばれる少なくとも1種類である請求項2の経皮適用剤。

【請求項5】 塩基性物質がジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種類である請求項2の経皮適用剤。

【請求項6】 剤型が貼付剤、軟膏剤、クリーム剤あるいはローション剤であることを特徴とする請求項1～5の経皮適用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 低血圧症治療剤であるミドドリンを含有する経皮適用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 ミドドリン（化学名：1-（2'5'-ジメトキシフェニル）-2-グリシンアミドエタノール）は、ミドドリン活性体をグリシンで修飾したプロドラッグであり、選択的に血管のα1受容体を刺激することにより末梢血管の緊張を高め、低血圧症の循環障害を正常化し、主として本態性低血圧症及び起立性低血圧症の治療に用いられる。現在、塩酸ミドドリンとして、経口剤が市販されており、その一般的な用法・用量は、通常1日2回（朝及び夜）2mgの食後投与である。

【0003】 ミドドリン（塩酸塩）は、経口投与の際、腸管から吸収後、加水分解を受けて徐々にミドドリン活性体に代謝されることによりバイオアベイラビリティを改善させたことを特徴とする薬物である。しかしながら、経口剤の場合、ミドドリン活性体の血漿中濃度が急激に上昇し、重篤な副作用である仰臥性高血圧症をもたらすことがあった。また、ミドドリン活性体の半減期が約2.4時間と短いため、治療期間中十分な血漿中濃度を維持させることが困難であった。また、本態性低血圧

症及び起立性低血圧症による不定愁訴は、起床時から午前中に集中する。しかし経口剤では、持続性が不十分であるため、夕食後投与しても、翌朝にはミドドリン活性体の血漿中濃度が低下し、十分な予防効果が発揮できなかった。

【0004】 そこで、経皮吸収製剤化が可能であれば経口投与と比較して長時間ミドドリン活性体の血漿中濃度を維持でき、就寝前の投与で翌朝の起床時間帯においても十分な血圧コントロールが可能になると考えられる。

10 しかしながら、ミドドリンの経皮吸収性は極めて低く、これまでにミドドリン経皮適用剤についての報告はなく、ミドドリンの経皮適用製剤化は困難と考えられていた。なお、特開平11-139968号にもミドドリンには経皮吸収性がほとんどないことが記載されており、そのためミドドリン活性体を用いて経皮吸収製剤を検討している。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 上記の問題点を解消するため、血中へのミドドリンの送達技術を完成させ経皮適用製剤化することが本発明の課題であり、低血圧症に有効な経皮適用剤を得ることが目的である。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、ミドドリンの経皮吸収型製剤に関して鋭意研究した結果、基剤中に極性溶媒を含有させることにより、ミドドリンの基剤中の拡散性を促進できることが認められるようになった。また、吸収促進剤あるいはさらに塩基性物質を併用することで、ミドドリンの経皮吸収性が著しく向上することを見出した。その結果、ミドドリンを効率よく血中へ送達できる経皮適用製剤を得るに至った。さらに、例えば本発明の経皮適用剤を就寝前に適用した場合、薬物の血中濃度は、数時間のタイムラグの後、翌朝の起床時間帯には有効な濃度に上昇するという、本剤の適応症である本態性低血圧症・起立性低血圧症患者の不定愁訴の改善には理想的な経皮吸収特性を示す製剤を得ることができた。

【0007】 本発明でいうミドドリンとは、例えばその塩酸塩、リン酸塩、酢酸塩、硫酸塩等の化学的・薬学的に許容される塩類をも含む。なお、本発明において、使用するミドドリンがこれらの塩の形態である場合は、基剤中に塩基性物質を含ませる必要がある。

【0008】 本発明の経皮適用剤は、貼付剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤等の剤型をとることができる。

【0009】 本発明の経皮適用剤は、上記のいずれの剤型でも吸収性については十分であるが、薬物吸収量の制御性や取り扱い性の面を考慮すると、貼付剤がより好ましい剤型である。

【0010】 本発明に使用する極性溶媒については、特に限定されないが、水、メタノール、エタノール、イン

プロパンノール、アセトン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン等が使用できる。

【0011】本発明において、基剤中へのミドドリンの配合量は、製剤を皮膚に適用した際に薬物が無駄なく吸収され、かつ良好な薬効を得るために高い吸収性が得られる量がよく、0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%である。

【0012】本発明に使用する吸収促進剤としては、例えば脂肪酸あるいはそのエステル類（例えばラウリン酸、オレイン酸、グリセリンオレイン酸モノエステルなど）、アルコールあるいはそのエステル類又はエーテル類（例えばオレイルアルコール、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、モノオレイン酸ポリエチレングリコールなど）、ソルビタンエステル類又はエーテル類（例えばモノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタンなど）、フェノールエーテル類（例えばポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテルなど）、ヒマシ油あるいは硬化ヒマシ油、イオン性界面活性剤（例えばオレオイルサルコシン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（例えばポリオキシエチレンラウリルエーテル、ジメチルラウリルアミノキサイドなど）、アルキルメチルスルホキサイド（例えばジメチルスルホキサイド、デシルメチルスルホキサイドなど）、ビロリドン類（例えば2-ビロリドン、1-メチル-2-ビロリドンなど）、アザシクロアルカン類（例えば1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノン、1-ゲラニルアザシクロヘプタン-2-オノンなど）が挙げられる。

【0013】本発明に使用する塩基性物質については、特に限定されないが、例えばシソプロパンノールアミン等

等、トリイソプロパンノールアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエチルアミン等のアミン類や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の水酸化物が挙げられる。

【0014】本発明に使用する基剤の成分としては、例えば極性溶媒と親和性の高い親水性の成分で、ポリアクリル酸、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、ポリ-N-ビニルアセトアミド、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム等が挙げられる。

【0015】

【作用】ミドドリンを含有した経皮適用剤において、基剤中に極性溶媒及び吸収促進剤、あるいはさらに塩基性物質を含有させることにより、これまで困難であったミドドリンの経皮吸収性を著しく向上させることができた。

【0016】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0017】（硬膏剤）表1に示す处方に基づき、以下の方法により硬膏剤を製造した。塩酸ミドドリン及び水酸化ナトリウムをメタノール中に溶解し、この溶液をそれぞれの実施例及び比較例に記載された基剤成分のメタノール溶液と混合した。次いで剥離シート上に展延した後乾燥し、支持体を膏薬面にはり台わせて実施例1～2及び比較例1～4を製造した。

【0018】

30 【表1】

| | 実施例1 | 実施例2 | 比較例1 | 比較例2 | 比較例3 | 比較例4 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ポリ-N-ビニルアセトアミド | 50.4 | 50.4 | 50.4 | 50.4 | 50.5 | 50.5 |
| SIS* | | | | 33.9 | | |
| アクリル系粘着剤 | | | | | 66.6 | |
| プロピレングリコール | 38.5 | 20.0 | 48.3 | | 38.5 | |
| ポリエチレングリコール | 18.5 | | | | | |
| 植物パラフィン | | | | 20.0 | | |
| エステルガム | | | | 35.0 | | |
| オレオイルサルコシン | 10.0 | 10.0 | | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| 水酸化ナトリウム | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 塩酸ミドドリン | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 計 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

*SIS:ステレン-インプレン-ステレンブロック共重合体

【0019】（バッブ剤）表2に示す处方に基づき、以下の方法によりバッブ剤を製造した。塩酸ミドドリンを精製水に溶解し、この溶液をそれぞれの実施例及び比較例に記載された基剤成分の水溶液と混合した。次いで剥離シート上に展延した後、支持体を膏薬面に貼り合わせて実施例3および比較例5を製造した。

【0020】

【表2】

| | 実施例3 | 比較例5 |
|--------------|-------|-------|
| ポリアクリル酸ナトリウム | 10.0 | 10.0 |
| ゼラチン | 10.0 | 10.0 |
| グリセリン | 30.0 | 30.0 |
| 精製水 | 適量 | 適量 |
| オレイルアルコール | 10.0 | |
| 水酸化ナトリウム | 0.1 | 0.1 |
| 塩酸ミドドリン | 1.0 | 1.0 |
| 計 | 100.0 | 100.0 |

50 【0021】（クリーム剤）表3の実施例4に示す处方

に基づき、以下の方針によりクリーム剤を製造した。塩酸ミドリンを精製水に溶解し、この溶液を他の基剤成分の水溶液と加温混合した後冷却し、クリーム剤を製造した。

【0022】(ローション剤) 表3の実施例5に示す处方に基づき、以下の方針によりローション剤を製造し *

*た。塩酸ミドリンを精製水に溶解し、この溶液を他の基剤成分の水溶液と加温混合した後、冷却した。その後、カルボキシビニルポリマーの分散液と混合かく拌し、ローション剤を製造した。

【0023】

【表3】

| 実施例4 実施例5 | | |
|------------------------|-------|-------|
| ステアリン酸 | 2.0 | 1.0 |
| ベヘニルアルコール | 0.5 | 0.5 |
| スクワラン | 7.0 | |
| ポリエチレングリコールモノステアリン酸 | 2.0 | |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアリン酸 | | 1.0 |
| グリセリンモノステアリン酸(自己乳化型) | 5.0 | 1.0 |
| デルバラン | 0.1 | 0.1 |
| メチルバラン | 0.1 | 0.1 |
| カルボキシビニルポリマー | | 1.0 |
| 1,3-ブチレングリコール | 5.0 | 5.0 |
| 精製水 | 適量 | 適量 |
| オレイルアルコール | 10.0 | 10.0 |
| 水酸化ナトリウム | 0.1 | 0.1 |
| 塩酸ミドリン | 1.0 | 1.0 |
| 計 | 100.0 | 100.0 |

【0024】(試験例1) 皮膚透過試験

ヘアレスマウス摘出腹部皮膚を用いた皮膚透過試験を行
い、各製剤のミドリンの皮膚透過性を比較した。

【0025】ヘアレスマウス摘出皮膚に各製剤を貼付
し、インピトロ膜透過試験器に装着。レセプター液にp
H7.4のリン酸塩緩衝液を使用し、皮膚を介してレセ
プター液中へ透過したミドリン量を経時的に測定し、
透過速度を求めた。その結果を表4に示す。また、実施
例1及び比較例1の経時的なミドリン累積透過量を図
1に示す。

【0026】

【表4】

| 製剤 | 透過速度($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) |
|------|---|
| 実施例1 | 2.09 |
| 実施例2 | 2.70 |
| 比較例1 | N.D. |
| 比較例2 | N.D. |
| 比較例3 | N.D. |
| 比較例4 | N.D. |

【0027】表4より極性溶媒、吸収促進剤及び塩基性
物質を使用した実施例1～2は、皮膚透過性が認められ
たのに対し、吸収促進剤を添加していない比較例1、極

性溶媒を使用していない比較例2～3及びミドリンが
塩基性物質を使用していない比較
例4は、皮膚透過が全く認められなかった。

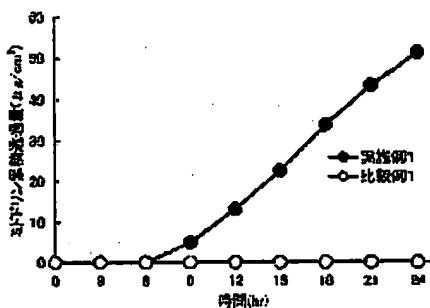
【0028】

【発明の効果】現在市販されているミドリンの経口剤
は、投与直後にミドリン活性体の血漿中濃度が急激に
上昇することによって、重篤な副作用である仰臥性高血
圧症をもたらすことがあった。また、ミドリン活性体
の半減期は約2.4時間と短いため、治療期間中に十分
な血漿中濃度を持続させることが困難であった。しか
し、本発明の経皮適用剤は、基剤中に極性溶媒及び吸収
促進剤あるいはさらに塩基性物質を用いることにより持
続的かつ有効にミドリンを経皮吸収させることができる。
また、特に本発明の貼付剤においては、放出の時間
遅れ特性を有し、就寝前に貼付すれば翌朝の起床時間帯
にミドリン吸収が高まり血圧をコントロールできるた
め、コンプライアンスが大きく改善される。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1及び比較例1におけるヘアレスマウス
摘出皮膚を用いた透過試験の結果を示した図である。

[図1]



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C076 AA06 AA17 AA22 BB31 CC11
 CC42 DD02N DD07N DD08N
 DD09N DD16N DD30 DD34
 DD37N DD38 DD39N DD40
 DD41N DD45N DD46N DD50
 DD51 DD55N DD60N EE02
 EE03 EE04 EE09 EE10 EE23
 EE49 EE52 EE53N EE60
 FF31 FF34 FF58
 4C206 AA01 AA02 GA28 MA01 MA03
 MA04 MA05 MA36 MA48 MA52
 MA83 MA10 ZA43

BEST AVAILABLE COPY